

( Translation )

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy of the  
following application as filed with this Office.

Date of Application: June 2, 2000

Application Number: Japanese Patent Application  
No. 166382/2000

Applicant(s): NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.

April 20, 2001

Commissioner,  
Patent Office

Kozo Oikawa (seal)

Certificate No. 2001-3032775



日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

#5  
J1033 U.S. PTO  
09/870483  
06/01/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年 6月 2日

出願番号

Application Number:

特願2000-166382

出願人

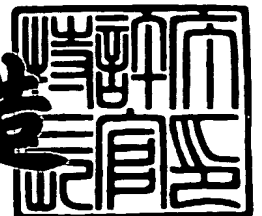
Applicant(s):

株式会社日本触媒

2001年 4月20日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3032775

【書類名】 特許願

【整理番号】 P00-0254

【提出日】 平成12年 6月 2日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 59/00

【発明の名称】 光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法

【請求項の数】 1

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番地12 株式会社  
日本触媒内

【氏名】 奥田 典正

【特許出願人】

【識別番号】 000004628

【氏名又は名称】 株式会社 日本触媒

【代理人】

【識別番号】 100091096

【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

【識別番号】 100096183

【弁理士】

【氏名又は名称】 石井 貞次

【選任した代理人】

【識別番号】 100101904

【弁理士】

【氏名又は名称】 島村 直己

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9406568

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 光学活性シアノヒドリンを、該光学活性シアノヒドリンに対して 10 当量以下の鉱酸を用いて、反応時の最高温度が 90℃以下となるような条件下で加水分解することを特徴とする光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬中間体等として有用な光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を効率的に製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

光学活性シアノヒドリンを加水分解することによって光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を合成する方法としては、例えば、Synthesis, July 1990, 575-578 に記載の方法や、Tetrahedron Letters, 32, 2605-2608 (1991)に記載の方法のように、濃塩酸を用い、室温下で反応させた後、反応温度を還流温度まで上げて反応を行う方法が知られている。

【0003】

しかし、これらの方法では、塩酸をモル比でシアノヒドリンの約 30 倍以上と大量に用いており、工業的に実施するに際しては、原料費が高くなり、また、大きな反応器が必要となり生産性が低い、廃液の量が多くなる等、不利な点が多い。また、目的物である  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸は一般に水に対して溶解度がかなり高いため、大量の酸を用いて反応を行った後で抽出や結晶化等の操作で精製を試みた場合、水溶液中に残存する量が多く回収率が低くなる傾向があり不利である。

更に、反応時において、反応条件が適切でない場合には副反応やラセミ化反応等が多く起こり、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の収率や光学純度が低下する場合が

ある。

【 0 0 0 4 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、工業的に有利な光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法を提供することを目的する。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 光学活性シアノヒドリンを、該光学活性シアノヒドリンに対して10当量以下の鉱酸を用いて、反応時の最高温度が90℃以下となるような条件下で加水分解することを特徴とする光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法。

【 0 0 0 6 】

【発明の実施の形態】

本発明の方法は、原料である光学活性シアノヒドリンの立体配置を保ったまま、該光学活性シアノヒドリンのシアノ基をカルボキシル基に変換することにより、光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を製造するものであり、原料のシアノヒドリンの(S)-体、(R)-体の選択により、光学異性体の作り分けが可能である。

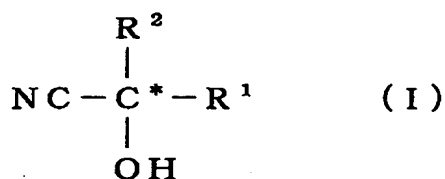
【 0 0 0 7 】

本発明において原料として用いる光学活性シアノヒドリンは、同一炭素原子に結合する水酸基とシアノ基を分子内に少なくとも1組有する光学活性体(光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシニトリル)であれば、特に制限はない。また、前記シアノヒドリンの光学純度は、80%以上であれば特に制限はないが、90～100%であることが好ましい。

本発明に用いる光学活性シアノヒドリンとしては、例えば次式(I)：

【 0 0 0 8 】

【化 1】



(式中、 $\text{C}^*$  は不斉炭素原子を表し、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、互いに異なり、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、炭素数 14 以下の 1 価の炭化水素基で一置換もしくは二置換されたアミノ基、メルカプト基又は炭素数 22 以下の 1 価の炭化水素基を表し、前記炭化水素基中、 $-\text{CH}_2-$  並びに  $-\text{CH}_3$  の  $\text{CH}_2$  はカルボニル基、スルホニル基、 $-\text{O}-$  又は  $-\text{S}-$  で置き換えられていてもよく、 $=\text{CH}_2$  は  $=\text{O}$  又は  $=\text{S}$  で置き換えられていてもよく、また  $-\text{CH}_2-$  の  $\text{C}-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$  の  $\text{C}-\text{H}$ 、 $>\text{CH}-$  の  $\text{C}-\text{H}$ 、 $=\text{CH}-$  の  $\text{C}-\text{H}$  並びに  $=\text{CH}_2$  の  $\text{C}-\text{H}$  は、 $\text{N}$  又は  $\text{C}-\text{ハロゲン}$  で置き換えられていてもよく、また、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、共同して非対称の 2 価の基を表してもよい。)

で示される化合物が挙げられる。

【0009】

前記式 (I) において、炭素数 22 以下の 1 価の炭化水素基とは、直鎖状又は分岐状の鎖式炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のある単環式炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のある多環式炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のあるスピロ炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のある環集合構造の炭化水素基、あるいは、前記の環式炭化水素基が置換した鎖式炭化水素基のいずれをも含む。また、飽和な炭化水素基並びに不飽和な炭化水素基のいずれをも含むが、不飽和な炭化水素基において、 $\text{C}=\text{C}=\text{C}$  のアレン構造を含む基は除く。直鎖状又は分岐状の鎖式炭化水素基としては、例えば、飽和な鎖式炭化水素基である、炭素数 1 以上の直鎖状アルキル基、炭素数 3 以上の分岐状アルキル基、不飽和な鎖式炭化水素基である、炭素数 2 以上の直鎖状アルケニル基、炭素数 3 以上の分岐状アルケニル基、炭素数 3 以上の直鎖状アルキニル基、炭素数 4 以上の分岐状アルキニル基、炭素数 4 以上の直鎖状アルカジエニル基、炭素数 5 以上の分岐状アルカジエニル基などを例

示することができる。単環式炭化水素基としては、例えば、飽和な単環式炭化水素基である、炭素数 3 以上の側鎖のないシクロアルキル基、総炭素数 4 以上の側鎖のあるシクロアルキル基、不飽和な単環式炭化水素基である、炭素数 4 以上の側鎖のないシクロアルケニル基、総炭素数 5 以上の側鎖のあるシクロアルキニル基、炭素数 5 以上の側鎖のないシクロアルカジエニル基、総炭素数 6 以上の側鎖のあるシクロアルカジエニル基などを例示することができる。不飽和な単環式又は多環式炭化水素基としては、芳香族炭化水素基、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、9-アントリル基など総炭素数 6～22 の側鎖のない芳香族基、総炭素数 7 以上の側鎖のある芳香族基、更には、環集合構造の炭化水素基でもある、炭素数 12 のフェニルフェニル基、総炭素数 13 以上の側鎖のあるフェニルフェニル基を例示することができる。また、多環式炭化水素基としては、炭素数 6 以上の側鎖のない縮合環式炭化水素基、総炭素数 7 以上の側鎖のある縮合環式炭化水素基、炭素数 7 以上の側鎖のない架橋環式炭化水素基、総炭素数 8 以上の側鎖のある架橋環式炭化水素基、総炭素数 9 以上の側鎖のないスピロ炭化水素基、総炭素数 10 以上の側鎖のあるスピロ炭化水素基などを例示することができる。なお、前記の側鎖のない縮合環式炭化水素基において、縮合する環の一つがベンゼン環である場合、その総炭素数が 9 以上となるものを挙げることができ、前記の側鎖のある縮合環式炭化水素基において、縮合する環の一つがベンゼン環である場合、その総炭素数が 10 以上となるものを挙げるができる。環集合構造の炭化水素基としては、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキルシクロアルキル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキルシクロアルキル基、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキリデンシクロアルキル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキリデンシクロアルキル基などを例示することができる。なお、これらの環式炭化水素において、側鎖のあるとは、環上に鎖式炭化水素基が置換していることを意味する。前述する環式炭化水素基が置換した鎖式炭化水素基としては、総炭素数 7 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 8 以上の側鎖のある芳香族基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 9 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルキル基、総炭素数 10 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルキル基、総



炭素数 8 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のある芳香族基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 10 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 8 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のある芳香族基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 10 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 11 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 10 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルカジエニル基、総炭素数 11 以上の側鎖のある芳香族基で置換された直鎖状アルカジエニル基、総炭素数 11 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルカジエニル基、総炭素数 12 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルカジエニル基、総炭素数 4 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 5 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルキル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルキル基、総炭素数 5 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 6 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 5 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 6 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 7 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 8 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 8 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルカジエニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルカジエニル基などを例示することができる。

【 0 0 1 0 】

なお、以下においては、側鎖のない芳香族基、側鎖のある芳香族基、並びに、

フェニルフェニル基又は側鎖のあるフェニルフェニル基などを併せて、アリール基といい、このアリール基で置換された直鎖状又は分岐状のアルキル基をアラキル基という。他の環式炭化水素基に関しても、特に明記しない場合、環上に側鎖のないものとあるものを併せて指す場合には、単にシクロアルキル基等の名称を用いる。鎖式炭化水素基についても、直鎖状のものと分岐状のものを併せて指す場合には、単にアルキル基等の名称を用いる。

## 【0011】

前記炭化水素基中、 $-\text{CH}_2-$ がカルボニル基、スルホニル基、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ で置き換えられると、それぞれケトン、スルホン、エーテル又はチオエーテルの構造が導入され、 $-\text{CH}_3$ の $-\text{CH}_2-$ がカルボニル基、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ で置き換わると、それぞれホルミル基（アルデヒド）、水酸基又はメルカプト基に変わり、あるいは、末端の $=\text{CH}_2$ が $=\text{O}$ 又は $=\text{S}$ に置き換わると、ケトン、チオケトンの構造が導入されることを意味し、また、 $-\text{CH}_2-$ の $\text{C}-\text{H}$ が $\text{N}$ に変わると、 $-\text{NH}-$ となり、 $>\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ が $\text{N}$ に変わると、 $>\text{N}-$ となり、 $=\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ が $\text{N}$ に変わると、 $=\text{N}-$ となり、末端の $-\text{CH}_3$ の $\text{C}-\text{H}$ が $\text{N}$ に変わると、 $-\text{NH}_2$ が導入され、 $=\text{CH}_2$ の $\text{C}-\text{H}$ が $\text{N}$ に変わると、 $=\text{NH}$ となる。また、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $\equiv\text{CH}$ 又は $>\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ が $\text{C}-\text{ハロゲン}$ で置き換えられると、当該炭素上へハロゲン原子を置換することになる。なお、炭素鎖中における $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{N}$ への置き換えは、当該炭化水素基に対する、それぞれオキサ置換、チア置換、アザ置換に当たり、例えば、炭化水素環の環の骨格炭素で起こると、炭化水素環のそれぞれ含酸素複素環、含硫黄複素環、含窒素複素環への変換となる。該炭化水素基中、 $\text{CH}_2$ 並びに $\text{C}-\text{H}$ における置き換えは、それぞれ独立に行われてよく、加えて、前記の置き換えを行った後、なお当該炭素上に $\text{CH}_2$ 又は $\text{C}-\text{H}$ が残存する際には、更に置き換えがなされてもよい。更には、前記の置き換えにより、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ の $-\text{CO}-\text{O}-\text{H}$ ；カルボン酸構造への変換などもなされる。

## 【0012】

本明細書において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を指すが、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。

従って、前記炭化水素基としては、鎖式炭化水素基並びに環式炭化水素基など環構造を有する炭化水素基のいずれをも選択でき、例えば、飽和鎖式炭化水素基である直鎖状又は分岐状のアルキル基、不飽和鎖式炭化水素基である直鎖状又は分岐状のアルケニル基、直鎖状又は分岐状のアルキニル基、直鎖状又は分岐状のアルカジエニル基など、飽和な環式炭化水素基であるシクロアルキル基、不飽和な環式炭化水素基であるシクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルカジエニル基など、芳香族炭化水素基であるアリール基、アラルキル基、アリーラルケニル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 3 】

更に詳しくいえば、直鎖状又は分岐状のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、メチルヘキシル基、メチルヘプチル基、メチルオクチル基、メチルノニル基、1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 6-ジメチルヘプチル基、3, 7-ジメチルオクチル基、2-エチルヘキシル基など、シクロアルキルアルキル基としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基など、シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基など、ビスシクロアルキル基としては、ノルボルニル基、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル基、アダマンチル基などが挙げられる。直鎖状又は分岐状のアルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、クロチル基(2-ブテニル基)、イソプロペニル基(1-メチルビニル基)など、シクロアルケニル基又はシクロアルカジエニル基としては、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサンジエニル基などが挙げられる。

## 【 0 0 1 4 】

直鎖状又は分岐状のアルキニル基としては、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基などが挙げられる。アリール基としては、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、9-アントリル基、メチルフェニル基、ジメチルフェニル基、トリメチルフェニル基、エチルフェニル基、メチルエチルフェニル基、ジエチルフェニル基、プロピルフェニル基、ブチルフェニル基などが挙げられる。アラルキル基としては、例えばベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基（2-フェニルエチル基）、1-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、メチルベンジル基、メチルフェネチル基、ジメチルベンジル基、ジメチルフェネチル基、トリメチルベンジル基、エチルベンジル基、ジエチルベンジル基などが挙げられる。アリールアルケニル基としては、例えばスチリル基、メチルスチリル基、エチルスチリル基、ジメチルスチリル基、3-フェニル-2-プロペニル基などが挙げられる。

# 【0015】

前記炭化水素基中の $\text{CH}_2$ がカルボニル基、スルホニル基、O又はSで、又はC-HがN又はC-ハロゲンで置き換えられた基としては、ケトン、アルデヒド、カルボン酸、スルホン、エーテル、チオエーテル、アミン、アルコール、チオール、ハロゲン、複素環（例えば、含酸素複素環、含硫黄複素環、含窒素複素環）などの構造を一つ以上含む基が挙げられる。なお、含酸素複素環、含硫黄複素環、含窒素複素環とは、環式炭化水素基の環骨格の炭素がそれぞれ酸素、硫黄、窒素で置き換わるものを意味し、更には、これらヘテロ原子置換が二種以上ある複素環であってもよい。前記の置換を有する炭化水素基としては、例えば、ケトン構造のアセチルメチル基、アセチルフェニル基；スルホン構造のメタンスルホニルメチル基；エーテル構造のメトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基、ブトキシエチル基、エトキシエトキシエチル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、フェノキシメチル基；チオエーテル構造のメチルチオメチル基、メチルチオフェニル基；アミン構造のアミノメチル基、2-アミノエチル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、

2, 3-ジアミノプロピル基、2-アミノブチル基、3-アミノブチル基、4-アミノブチル基、2, 3-ジアミノブチル基、2, 4-ジアミノブチル基、3, 4-ジアミノブチル基、2, 3, 4-トリアミノブチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、プロピルアミノメチル基、シクロペンチルアミノメチル基、アミノフェニル基、ジアミノフェニル基、アミノメチルフェニル基；含酸素複素環のテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリルエチル基；含酸素複素芳香環のフリル基、フルフリル基、ベンゾフリル基、ベンゾフルフリル基；含硫黄複素芳香環のチエニル基；含窒素複素芳香環のピロリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、テトラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピリジルメチル基；アルコール構造の2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、2, 3-ジヒドロキシブチル基、2, 4-ジヒドロキシブチル基、3, 4-ジヒドロキシブチル基、2, 3, 4-トリヒドロキシブチル基、ヒドロキシフェニル基、ジヒドロキシフェニル基、ヒドロキシメチルフェニル基、ヒドロキシエチルフェニル基；チオール構造の2-メルカプトエチル基、2-メルカプトプロピル基、3-メルカプトプロピル基、2, 3-ジメルカプトプロピル基、2-メルカプトブチル基、3-メルカプトブチル基、4-メルカプトブチル基、メルカプトフェニル基；ハロゲン化炭化水素基である2-クロロエチル基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基、2-クロロブチル基、3-クロロブチル基、4-クロロブチル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブromoフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジクロロフェニル基、ジブromoフェニル基、クロロフルオロフェニル基、トリフルオロフェニル基、トリクロロフェニル基、フルオロメチルフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基；アミン構造とアルコール構造を有する2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル基、3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル基、2-アミノ-3-ヒドロキシブチル基、3-アミノ-2-ヒドロキシブチル基、2-アミノ-4-ヒドロキシブチル基、4-アミノ-2-ヒドロキシブチル基、3-アミノ-4-ヒドロキシ

ブチル基、4-アミノ-3-ヒドロキシブチル基、2, 4-ジアミノ-3-ヒドロキシブチル基、3-アミノ-2, 4-ジヒドロキシブチル基、2, 3-ジアミノ-4-ヒドロキシブチル基、4-アミノ-2, 3-ジヒドロキシブチル基、3, 4-ジアミノ-2-ヒドロキシブチル基、2-アミノ-3, 4-ジヒドロキシブチル基、アミノヒドロキシフェニル基；ハロゲンと水酸基で置換された炭化水素基であるフルオロヒドロキシフェニル基、クロロヒドロキシフェニル基；カルボン構造のカルボキシフェニル基などが挙げられる。

## 【0016】

前記式 (I) で示されるシアノヒドリンとしては、例えば、マンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトニトリル)、3-フェノキシマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル) アセトニトリル)、4-メチルマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(p-トリル) アセトニトリル)、2-クロロマンデロニトリル (2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトニトリル)、3-クロロマンデロニトリル (2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトニトリル)、4-クロロマンデロニトリル (2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトニトリル)、3-ニトロマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル) アセトニトリル)、3, 4-メチレンジオキシマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) アセトニトリル)、2, 3-メチレンジオキシマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) アセトニトリル)、2-ベンジル-2-ヒドロキシアセトニトリル、2-(2-フリル)-2-ヒドロキシアセトニトリル等の2-アリール-2-ヒドロキシアセトニトリル；2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-プロピルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-イソプロピルアセトニトリル、2-ブチル-2-ヒドロキシアセトニトリル、2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシアセトニトリル等の2-アルキル-2-ヒドロキシアセトニトリル；2-エチル-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル、2-ブチル-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-メチル-2-プロピルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-イソプロピル-2-メチルアセトニトリル

ル、2-ヒドロキシ-2-メチル-2-ペンチルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-メチル-2-(2-メチルプロピル)アセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-メチル-2-(3-メチルブチル)アセトニトリル等の2, 2-ジアルキル-2-ヒドロキシアセトニトリル; 2-ヒドロキシ-2-メチル-2-(2-プロペニル)アセトニトリル、2-(3-ブテニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル等の2-アルキル-2-アルケニル-2-ヒドロキシアセトニトリル; 2-(3-クロロプロピル)-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル等の2-アルキル-2-(ハロアルキル)-2-ヒドロキシアセトニトリル; 2-(1-(アルコキシカルボニルアミノ)-2-シクロヘキシルエチル)-2-ヒドロキシアセトニトリル等の2-(1-(保護アミノ)アルキル)-2-ヒドロキシアセトニトリル; 2-ヒドロキシ-2-(2-メチルチオエチル)アセトニトリル等の2-アルキルチオアルキル-2-ヒドロキシアセトニトリル; 2-ヒドロキシ-2-ピバロイルアセトニトリル等の2-アシル-2-ヒドロキシアセトニトリルが挙げられる。

## 【0017】

$R^1$  及び  $R^2$  で表される非対称の2価の基としては、当該基が結合する炭素原子を不斉炭素原子としうるものであれば、特に制限はなく、例えば、ノルボルナン-2-イリデン、2-ノルボルネン-5-イリデンが挙げられる。

本発明に用いる光学活性シアノヒドリンは、(S)-体、(R)-体のいずれでもよく、これらは、例えば、対応するカルボニル化合物又はその亜硫酸水素ナトリウム付加物にシアン化アルカリを作用して得られるシアノヒドリンを光学分割する方法、対応するカルボニル化合物に、植物から抽出される(S)-ヒドロキシニトリルリアーゼ、(R)-ヒドロキシニトリルリアーゼ等の酵素の存在下にシアン化水素を不斉付加する方法(例えば、Synthesis, July 1990, 575-578; Tetrahedron Letters, 32, 2605-2608 (1991); 特開昭63-219388号; 特開平5-317065号; 特開平9-227488号公報)、ラセミ体のシアノヒドリンエステルを化学的に合成した後、これを原料として酵素により不斉加水分解する方法(例えば、特開昭62-65688号公報)、対応するカルボニル化合物に、(S)-ヒドロキシニトリルリアーゼ、(R)-ヒドロキシニト

リルリアーゼ等の酵素の遺伝子を組み込んだ遺伝子組換え微生物によって生産された酵素の存在下にシアン化水素を不斉付加する方法（例えば、W O 9 8 / 3 0 7 1 1、特開平 9 - 2 2 7 4 8 8 号公報）により製造することができる。

## 【 0 0 1 8 】

本発明は、光学活性シアノヒドリンを、該光学活性シアノヒドリンに対して 1 0 当量以下の鉍酸を用いて、反応時の最高温度が 9 0 ℃以下となるような条件下で加水分解することを特徴とするものである。

本発明に用いる鉍酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸、過塩素酸、好ましくは塩酸が挙げられる。

## 【 0 0 1 9 】

鉍酸の使用量が、光学活性シアノヒドリンに対して 1 0 当量を超えると、経済的に不利で、かつ回収率が低下する。一方、使用量が少なすぎると、反応が遅く十分に進行しなくなったり、目的とする光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の光学純度が低下する。鉍酸の使用量は、光学活性シアノヒドリンに対して、1. 5 ～ 8 当量であることが好ましく、2 ～ 7 当量であることが更に好ましい。

## 【 0 0 2 0 】

反応時の最高温度が 9 0 ℃を超えると、副生成物や着色が増加し、目的とする光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の光学純度が低下する。反応時の最高温度は、4 0 ～ 8 0 ℃であることが好ましく、4 5 ～ 7 0 ℃であることが更に好ましい。また、反応温度が 4 0 ℃未満である反応時間は、1 5 時間以下とすることが好ましく、3 時間以下とすることが更に好ましい。

## 【 0 0 2 1 】

反応溶媒は使用してもよいが特に効果がなく、また収率や光学純度を低下させることがあるので、水以外の溶媒は使用しないことが好ましい。また、反応開始時における反応混合物中の水の含量は、用いる鉍酸中に含有される分を含めて、光学活性シアノヒドリンに対して、7 ～ 5 0 当量であることが好ましく、1 0 ～ 4 0 当量であることが更に好ましい。

## 【 0 0 2 2 】

反応終了後、反応溶液（スラリーになっている場合もある。）から目的とする



$\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を単離するためには、有機溶媒を用いて抽出し、必要に応じて水洗した後、溶媒を蒸発・乾固させればよい。

## 【 0 0 2 3 】

## 【実施例】

以下、本発明を実施例及び比較例により説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

## 【 0 0 2 4 】

## (実施例 1)

100 ml フラスコ中に (R) - 2 - クロロマンデロニトリル 25.2 g (0.150 mol) 及び 35% 塩酸 46.9 g (HCl 0.450 mol) を仕込み、室温で 1 時間攪拌した後、加熱して 50℃ で 15 時間反応を行った。室温まで冷却して酢酸エチル 50 g を加え、分液漏斗中で振り混ぜた後、有機層を水層から分離した。水層を酢酸エチル 50 g で抽出し、得られた有機層を前に得た有機層と合わせた後、水 15 g で洗浄した。こうして得られた、目的とする (R) - 2 - クロロマンデル酸を含む溶液を減圧下で乾固した後、トルエン 25 g で洗浄し乾燥させ、(R) - 2 - クロロマンデル酸 26.5 g を得た。(R) - 2 - クロロマンデル酸の純度は HPLC で 99.0% であり、光学純度は 97.0% (e.e.) であった。得られた (R) - 2 - クロロマンデル酸の収率は 94% であった。

## 【 0 0 2 5 】

## (実施例 2 ~ 3 及び比較例 1 ~ 2)

35% 塩酸の使用量、反応温度、反応時間を変える以外は実施例 1 と同様にして (R) - 2 - クロロマンデル酸を製造した。

反応条件及び結果を表 1 に示す。

なお、反応時の最高温度は、実施例 1 ~ 3 及び比較例 1、2 において、それぞれ 50℃、80℃、50℃、100℃ 及び 50℃ であった。

## 【 0 0 2 6 】

【表 1】

No.	酸 (使用量)比	反応温度 時間	カルボン酸 反応収率 (%)	カルボン酸 純度 (%)	光学純度 (% e. e.)	(R)-2-CIMA* 回収率 %
実施例 1	35%塩酸 (3.0)	室温 1h 50℃ 15h	98	99.0	97.0	94
実施例 2	35%塩酸 (3.0)	室温 1h 80℃ 3h	97	98.5	92.6	87
実施例 3	35%塩酸 (6.0)	室温 1h 50℃ 12h	98	99.3	98.0	94
比較例 1	35%塩酸 (3.0)	室温 1h 100℃ 2h	93	93.2	59.5	70
比較例 2	35%塩酸 (20)	室温 1h 50℃ 12h	96	99.0	96.6	68

\* (R) - 2 - クロロマンデル酸

【 0 0 2 7 】

## 【発明の効果】

本発明によれば、光学活性  $\alpha$  - ヒドロキシカルボン酸を好収率かつ高純度で製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 工業的に有利な光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法を提供する。

【解決手段】 光学活性シアノヒドリンを、該光学活性シアノヒドリンに対して 1 0 当量以下の鉱酸を用いて、反応時の最高温度が 9 0℃以下となるような条件下で加水分解することを特徴とする光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000004628]

1. 変更年月日 1991年 6月11日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号  
氏 名 株式会社日本触媒
2. 変更年月日 2000年12月 6日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号  
氏 名 株式会社日本触媒